

Matthias Frank Pietschmann

Dr. med.

## **Photodynamische Diagnostik (PDD) intraperitonealer Kolonkarzinom-Metastasen mittels Laparoskopie: Eine tierexperimentelle Untersuchung**

Geboren am 04.01.1974 in Bautzen.

Abitur am 29.06.1992 in Bautzen.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000/2001.

Physikum am 01.04.1996 an der Universität Heidelberg.

Klinisches Studium an der Universität Heidelberg und der St. Bartholomew Medical School London.

Praktisches Jahr in                   Durban/Süd Afrika (Chirurgie)  
  Yale und Los Angeles/USA (Innere Medizin)  
  Heidelberg (Radiologie).

Staatsexamen am 06.12.2000 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Gahlen

Das Ziel der vorgelegten Arbeit war es, die Anwendbarkeit der Photodynamischen Diagnostik (PDD) zum intraabdominellen Staging gastrointestinaler Tumoren mittels Laparoskopie im Tierversuch zu evaluieren. Eine Optimierung des Managements von Tumorpatienten durch multimodale Therapiekonzepte setzt ein exaktes Staging des Tumorausmasses unabdingbar voraus. Gerade das intraabdominale Staging gastrointestinaler Tumoren stellt trotz ständigem Voranschreitens konventioneller Bildgebung ein grosses Problem dar.

In zunehmenden Masse wird die Laparoskopie hierfür eingesetzt. Dabei bedient man sich zusätzlicher technischer Methoden wie der Sonographie, um die diagnostische Ausbeute zu maximieren. Eine relativ junge innovative Methode zur Diagnostik maligner Tumoren ist die

Photodynamische Diagnostik (PDD). Durch die tumorselektive Anreicherung fluoreszenzaktiver Metaboliten ist es möglich, bei Verwendung von Licht einer geeigneten Wellenlänge, Tumoren bis in den mikroskopischen Bereich hinein sichtbar zu machen. Dieses Verfahren ist in einigen Bereichen der Medizin, wie der Urologie schon etabliert. Es bedarf jedoch noch umfangreicher Forschung, um das Potential zur Diagnostik und Therapie maligner Tumoren vollständig auszuschöpfen. Unser Anliegen war es, mit Hilfe eines Photosensibilisators der neueren Generation; der 5-Amino-lävulinsäure (5-ALA); die Möglichkeiten des Einsatzes im Bereich der Laparoskopie zu untersuchen.

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass bei Verwendung von 5-ALA als Peritoneallavage wertvolle Zusatzinformationen während einer Staging-Laparoskopie gewonnen werden können. In unserem tierexperimentellen Setting konnten durch die PpIX bedingte Fluoreszenz bis zu 16% mehr Tumoren detektiert werden, die einer routinemässigen Inspektion der Bauchhöhle entgangen wären. Bei diesen Tumoren handelt es sich fast ausnahmslos um sehr kleine Tumoren im Millimeterbereich. Aber auch bei grösseren Tumoren erwies sich die PpIX Fluoreszenz zur sicheren Diagnostik fragwürdiger Weisslichtbefunde hilfreich. In unserer Studie wurden keine falsch positiven Befunde erhoben, was eine hohe Spezifität erhoffen lässt und eine hohe diagnostische Sicherheit während der Laparoskopie garantiert. Für den Operateur bietet dies den Vorteil der sicheren Biopsieentnahme bei zweifelhaften Befunden. Die Verwendung von 5-ALA als Photosensibilisator hat einige Vorteile gegenüber den herkömmlichen Photosensibilisatoren wie Photofrin. Ein entscheidender Vorteil ist die schnelle Metabolisierung und Ausscheidung von 5-ALA und seinem aktiven Metaboliten PpIX aus dem Organismus. Dies macht es besonders wertvoll für den klinischen Einsatz. Wir konnten in unserem Versuch zeigen, dass eine lokale, intraperitoneale 5-ALA Gabe zu ausreichend hoher Tumor-Fluoreszenz führt, ohne dabei toxische Nebenwirkungen hervorzurufen. Bereits 8 Stunden nach der i.p. Gabe von 5-ALA waren die PpIX und 5-ALA Werte im Plasma wieder um ein Vielfaches unter den maximal gemessenen Werten nach 2 bzw. 4 Stunden PS-Dauer. Interessant ist dabei die Beobachtung, dass die Erhöhung der 5-ALA Konzentration auf das Doppelte (von 1,5% auf 3%) nur zu einer geringgradig erhöhten Fluoreszenz führte und in den meisten Fällen eine schlechtere Tges/Organ Ratio zur Folge hatte, als die Verwendung der geringeren Konzentration. Dies ist von Bedeutung, da es hinsichtlich der Nebenwirkungen das Ziel ist, die verabreichte 5-ALA Dosis so gering wie möglich zu halten. Desweiteren konnten wir umfassende Daten zum fluoreszenzoptischen Verhalten verschiedener Organe gewinnen, die Rückschlüsse auf einen sinnvollen Einsatz der PDD zulassen. So sind nach unseren Ergebnissen Leber, Lunge und vor allem Niere und

retroperitoneales Fettgewebe besonders gut für die PDD bei intraperitonealer Applikation von 5-ALA geeignet. Auf Grundlage der Ergebnisse unserer Untersuchung im Tierexperiment können wir die Verwendung einer 1,5% 5-ALA Lösung zur lokalen/peritonealen Photosensibilisierung mit einer PS-Dauer von 2-4 Stunden im klinischen Experiment empfehlen.

Es bedarf aber noch umfassender Untersuchungen, um genaue Aussagen über den Einsatz der 5-ALA PDD zur Diagnostik tumoröser Veränderungen in verschiedenen Geweben machen zu können. Das Potential dieser Methode ist erheblich und verspricht eine Verbesserung für Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen.